Aus der II. Medizinischen Universitäts-Klinik der Charité Berlin
(Direktor: Geh. Rat Prof. Kraus)

Über Cholesterinstoffwechsel
und seine Beziehungen zum vegetativen Nervensystem

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin.

Von

Angelos Dervenagas
aus Athen

Tag der Promotion: 16. 4. 1926

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstraße 29.

134

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Goldscheider
Referenten: Prof. Dr. Kraus
Dr. Dresel

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Cholesterinproblem, sowie überhaupt die Biologie der Lipoide stehen in der letzten Zeit im Vordergrunde des Interesses, da ihnen eine wichtige Rolle im Zellchemismus zukommt. Overton und Meyer zeigten, daß das Wesen der Narkose auf die Lipoidlöslichkeit der Narkotika zurückzuführen ist, und daß ihre Wirkungsstärke von dem „Teilungskoeffizient" Lipoidlöslichkeit/Wasserlöslichkeit abhängt. Ivar Bang[1], der sich um die Erforschung der Lipoide große Verdienste erworben hat, hebt in seiner Arbeit, die „Biochemie der Lipoide", die große Wichtigkeit, welche diese Stoffe für die Biologie und das Leben der Zelle besitzen, hervor.

Leider gehen unsere Kenntnisse noch heute nicht über Mutmaßungen hinaus, und wenn man die Literatur nachschlägt, bekommt man den Eindruck, daß trotz gewaltiger und mühsamer Arbeit die Rolle der Lipoide im physiologischen und pathologischen Chemismus unaufgeklärt geblieben ist.

Das Cholesterin ($C_{27}H_{45}OH$), zuerst von Conradi (1775) und Green (1788) in Gallensteinen gefunden, ist ein einwertiger, ungesättigter sekundärer Alkohol,[2] der aus 4 hydierten Zyklohexanringen besteht, die mit einer 3 Methylgruppen enthaltenden Isooktylseitenkette verbunden sind. Es ist ein weiß-opaliszierender Körper in Form von Nadeln oder rombischen Tafeln, kristallisierend. Unlöslich in Wasser, verdünnte Säuren und Laugen, leicht dagegen in Aether, Chloroform, Benzol, Azeton, in Fetten und ätherischen Oelen u. a. m. Cholesterin wird durch Aetherextraktion aus den Gallensteinen dargestellt.

In unserem Organismus kommt Cholesterinester vor, und zwar als Verbindung des Cholesterins mit Fettsäuren. In jeder Körperzelle oder Körperflüssigkeit kann man kleine Mengen von Cholesterin nachweisen. Besonders viel Cholesterin enthalten aber die Gallensteine, das Gehirn, die Nerven, die Milz, die Galle und das Blut. In den roten Blutkörperchen findet man nur freies

1. Ivar Bang, Ergebn. d. Physiologie VI, Wiesbaden 1907.
2. Windaus, Ber. d. Deutsch. Chem. Gesellsch. 53, 488, 1920. Zeitschr. f. physiolog. Chemie 109, 183, 1920. 115, 257, 1921.

Cholesterin (Hoppe-Seyler,[3] Abderhalden,[4] Heppner,[5]) dagegen im Serum freies sowie Cholesterinester; ob eine fermentative Spaltung der Cholesterinester im Blute stattfindet, ist nach Untersuchungen von Röhmann,[6] Beumer,[7] Tannhauser[8] noch nicht entschieden.

Mit dem Cholesterin chemisch verwandt ist das Phytosterin, das, mit der Nahrung aufgenommen, im Organismus zu Cholesterin umgebaut wird. Es sei noch hinzugefügt, daß nach Wacker und Beck[9] das Cholesterin neben dem A-Vitaminfaktor wirksam ist, was Rosenbaum[10] bestreitet.

Das Cholesterin des tierischen Organismus stammt aller Wahrscheinlichkeit nach zum größten Teil aus dem Nahrungscholesterin (Eigelb enthält 0,4 % und Milch 3,5 %); es wird von der Darmwand resorbiert und in den Zellen abgelagert. Eine nicht geringe Menge wird als freies Cholesterin mit der Galle ausgeschieden, um in Koprosterin umgewandelt den Darm zu veralssen oder durch Rückresorption im Kreislauf wieder zu erscheinen.

Das Cholesterin wird nicht nur als solches mit der Galle ausgeschieden, sondern erleidet in der Leber eine Umwandlung zu Gallensäure. Schon D'Amato[11] vermutete diese Umsetzung, die nachher auf experimentellem Wege von Wieland[12] nahegelegt worden ist.

Cholesterin wird durch den Körper normalerweise überhaupt nicht oder nur in minimalen Mengen ausgeschieden. Bei gewissen Nephrodystrophien (ausgenommen die Amyloidniere) wird das Auftreten von doppeltbrechenden Körpern im Harn beobachtet.

---

3. Hoppe-Seyler, Handb. d. physiol. u. pathol. Chemie. Anal. 1865, S. 304.
4. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 25, 1898.
5. Heppner, Pflüg. Arch. 73, 1898.
6. Röhmann, Berl. klin. Woch., 1912.
7. Beumer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 77, 1914 und Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 19, 1921.
8. Tannhauser, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 141, 1923.
9. Wacker und Beck, Berl. klin. Woch. Nr. 18, 19, 21.
10. Rosenbaum, ebenda, Nr. 45, 19, 21.
11. D'Amato, Biochem. Zeitschr., Bd. 69, 1915.
12. Wieland, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 114, 167, 1921. 119, 76, 1922, 120, 227, 1922.

Wir haben oben erwähnt, daß das Blut reich an freiem sowie gebundenem Cholesterin ist, im Durchschnitte schwankt die Menge des Blutcholesterins zwischen 130 und 170 mg%. Diese Menge hängt aber von verschiedenen Faktoren ab, hauptsächlich von der Nahrung. Es ist durch wiederholte experimentelle Tierversuche gezeigt (Pribram,[13] Grigaut und l'Huillier,[14] Anitschkow und Chalatow,[15] Weltmann und Biach u. a.), daß eine reichliche cholesterinhaltige Fütterung der Tiere immer eine Erhöhung des Blutcholesterins, sowie Ablagerungen von doppeltbrechenden Körpern in den Nebennieren, in den Gefäßen (Aorta), Leber, Milz, Lymphdrüsen verursacht. Bei Cholesterinverfütterung verhalten sich die Herbivoren im Gegensatz zu den Carnivoren verschieden (Weltmann und Biach),[16] und zwar, wenn man Hunde mit Cholesterin füttert, tritt eine Hypercholesterinämie ein, welche nach Sistierung der cholesterinreichen Nahrung abnimmt. Bei Kaninchen dagegen wird der Abfall des Blutcholesterin nicht beobachtet. Dies Verhalten wird von den Autoren auf die verschiedene Tätigkeit der Leber zurückgeführt.

Leopold[17] zeigt im Gegenteil, daß, wenn man Kaninchen mit cholesterinarmer Nahrung (geschälte Kartoffeln) füttert, eine Verminderung des Blutcholesterins eintritt, die nach einiger Zeit einen konstanten Wert annimmt. Er schließt daraus, „daß im Blutserum eine gewisse Menge von Cholesterin stabil ist, und daß dieses stabile Cholesterin niemals angegriffen wird.“ Einige Zeit nach diesem Abfall nimmt hier auch das Blutcholesterin an Menge wieder zu, was den Beobachtungen der meisten Autoren (Rotschild, Chauffard u. a.) entspricht. Denn bei Tieren, die gehungert haben, fanden die genannten Autoren eine Hypercholesterinämie. Beim Menschen wurde in der Inanition auch eine Hypercholesterinämie beobachtet, während bei chronisch Unterernährten — im letzten Kriege — (Rosenthal und Patrzek[18]) eine

13. Pribram, Biochem. Ztschr. Bd. I, S. 413. 1906.

14. Grigaut und l'Huillier, Cpt. rend. hebd. d. séanc. de la soc. de biol. 73, 1912. (Kongreßzentr.Bl. Bd. 3, 1912, S. 348).

15. Anitschkow und Chalatow, Zentr.Bl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 24. 1913.

16. Weltmann und Biach, Ztschr. f. exp. Pathol. u. Ther. S. 367, 1913.

17. Leopold, Zentr.Bl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Sond.-Bd. zu Bd. 33, Festschr. f. M. B. Schmidt. 1923.

18. Rosenthal u. Patrzek, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 34. 1919.

Hypocholesterinämie bei einem großen Material nachweißen konnten. Diese Verminderung bedingt, nach genannten Autoren, eine Herabsetzung der Schutzkraft des Organismus gegenüber Infekten und speziell der Tuberkulose. Auf diesen Punkt kommen wir später zurück.

Normalerweise ist die Menge des Blutcholesterins nicht nur von der Nahrung, sondern auch von anderen physiologischen Vorgängen abhängig, so von der Atmung, der Muskelarbeit, der Schwangerschaft u. a. m.

Schwankungen des Blutcholesterins beobachten wir im Verlauf verschiedener Krankheiten. So tritt eine Hypercholesterinämie bei Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Gallensteinerkrankungen, Retentions-Ikterus, Lipämien verschiedenen Ursprunges, Syphilis, sowie am Anfang der Rekonvaleszenz nach überstandenen infektiösen Erkrankungen auf. Eine Hypochlesterinämie dagegen beobachten wir bei akuten und subakuten Infektionskrankheiten, Anämien sowie beim hämolytischen Ikterus. Bei katarrhalischem Ikterus ist der Blutcholerinspiegel normal.

Erwähnt seien einige Fälle, bei welchen wir eine Cholesterinbestimmung im Blute vornahmen. Unsere Resultate stimmen mit den von zahlreichen anderen Autoren angegebene überein. Das Blut wurde frühmorgens in nüchternem Zustande des Patienten abgenommen, und das Cholesterin nach der Methode von Bloor[19] im Blutserum bestimmt (siehe S. 13). Es ist dabei zu bemerken, daß die mit der angegebenen Methode gefundenen Werte für Cholesterin nach Bloor 7 — 30 % (im Durchschnitt 20 %) höher liegen als die durch die Methode von Authenrinth und Funk bestimmten. Die obere noch zulässige Grenze für Cholesterin im Serum ist nach Schnabel,[20] unter Anwendung der Bloorschen Methode, 200 mg. Die Ursachen für die höheren Werte, welche durch die Bloorsche Methode gefunden werden, führt Bloor selber auf folgende Ursachen zurück: 1. ist bei der Funk-Authenrinthschen Methode die Extraktion von Cholesterin aus alkalischer Lösung schwierig, und 2. tritt dabei durch das langdauernde Erwärmen bei Abwesenheit von Sauerstoff der Luft eine Veränderung des Cholesterins ein. Da nun Authenrint und Funk selber angeben, daß die Extraktion aus alkalischer Lösung keine Fehler-

19. Bloor, Journ. of biol. chem. 24. 1916.
20. Schnabel, Americ. Journ. of the med. sciences. Bd. 160. 1920.

quelle zur Folge hat, so sieht Bloor in der sub 2. angeführten Cholesterinveränderung die Ursache der niedrigen Werte bei der Methode von Authenrinth und Funk.

Alter	Diagnose	Cholesterin in mg%
44	Diabetes, Hypertonie	0,225
63	Hypertonie	0,239
35	Diabetes mellitus	0,233
46	Lues	0,297
67	Arterioskler., Gangrän	0,235
28	Nephritis, Urämie	0,230
56	Sekund. Schrumpfniere	0,277
58	Chron. Schrumpfniere	0,231
60	Veronalvergiftung	0,159
15	Addison	0,168

Der Aenderung des Cholesterinspiegels im Blute entspricht ein Schwanken des Lipoidgehaltes der Nebenniere. Bei der mit hohen Cholesterinwerten einhergehenden Schwangerschaft beobachten wir eine beträchtliche Lipoidanreicherung der Nebenniere. Die Rolle der Nebennierenrinde im Cholesterinstoffwechsel wird von der französischen und der deutschen Schule verschieden aufgefaßt. Chauffard, Guy Laroche und Grigaut[21] vertreten die Ansicht, daß das Blutcholesterin außer der geringen Beeinflussung der Nahrung in höherem Maße den korrelativen Wirkungen der endokrinen Drüsen untersteht. Sie telien das Cholesterin in exogenes und endogenes und behaupten, daß das endogene Cholesterin in der Nebenniere gebildet wird. Als Beweis führen sie an, daß im Fötalleben der Cholesteringehalt der Nebenniere ebenso groß ist wie der der Leber und der Nieren, im weiteren Entwicklungsverlauf aber nimmt er zugunsten der Nebenniere zu. Ebenso zeigten sie, daß, wenn man die eine Nebenniere exstirpiert, der Cholesteringehalt des Blutes nach 3 — 4 Tagen auf das Doppelte bis Dreifache stieg, eine Tatsache, die durch spätere Befunde Rotschilds bestätigt wurde. Die Hypercholesterinämie bleibt aber nicht bestehen, sondern sinkt nach einiger Zeit unter die Ausgangshöhe. Weiter beobachteten Chauffard und seine Mitarbeiter, daß bei Saponinjektion der Gehalt des Venenblutes an Cholesterin zunimmt; vielleicht zur Bindung des injizierten Sa-

21. Chauffard, Guy Laroche u. Grigaut, Ann. de méd. Bd. 8, Nr. 3, S. 149. 1920. (Kongreß-Zentr.-Bl. Bd. 16, S. 313, 1921.)

ponins. Schließlich geht die Cholesterinspeicherung in den Nebennierenzellen, nach den genannten Autoren, mit Zeichen vermehrter Aktivität einher.

Abelous und Soula[22] zeigten, daß nach Salzsäureinjektion im Duodenum eine Hypocholesterinämie erfolgt, während bei entmilzten Tieren dies nicht der Fall war; daraus wollen die genannten Autoren schließen, daß auch die Milz als ein Cholesterinproduktionsorgan anzusehen ist.

Die entgegengesetzte Meinung, daß die Nebennierenrinde keine Produktionsstätte, sondern Ablagerungsstätte des Cholesterins darstellt, vertritt die deutsche Schule durch Aschoff, Landau, Mc Nee[23] u. a. Rothschild[24] beobachtete, daß bei der beiderseitigen Suprarenektomie der Cholesteringehalt des Blutes und der Galle zunimmt. Steward[25] fand, daß gravide Tiere die Nebennierenexstirpation längere Zeit als nicht gravide, ähnlich behandelte Tiere überlebten. Dabei wiesen erstere eine Hypercholesterinämie auf. Durch Cholesterininjektion konnte das Leben der nicht graviden verlängert werden. Dies Verhalten läßt schließen, daß das Cholesterin für die Erhaltung des Lebens mit von Bedeutung ist, andererseits aber ist zu erkennen, daß die Nebennieren nur ein intermediäres Organ des Lipoidstoffwechsels darstellen, aber keine Produktionsstätte, da die graviden, nebennierenexstirpierten Tiere nicht nur länger am Leben blieben, sondern auch einen höheren Blutcholesterinwert zeigten. Auf Grund der erwähnten Versuche und eingehender morphologischer Versuche sieht Landau die Nebenniere als Speicherungsort und intermediäre Stätte des Lipoidstoffwechsels an.

Sternberg[26] zeigte, daß die mit Lipoidstoffen infiltrierten Zellen der Zona fasciculata gravider Meerschweinchen und Kaninchen perivasculär angeordnet sind, was so zu deuten ist, daß das Cholesterin mit dem Blutstrom den Zellen zugeführt wird und nicht in diesen zur Bildung gelangt.

---

22. Abelous und Soula, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. d. sciences. Bd. 170. 1920.

23. Landau und McNee, Beitr. z. pathol. Anat. und allgem. Pathol. Bd. 58. 1914.

24. Rothschild, ebenda, Bd. 60. 1915.

25. Mac Callum, Internat. Aerztekongreß. London 1913. III. Abtlg. Diskussions-Referat über „Lipoide".

26. Sternberg, Beitr. z. pathol. Anat. und allgem. Pathol. Bd. 60. 1915.

Leopold hält die bei cholesterinarmer Fütterung auftretende Hypercholesterinämie (siehe Seite 5) für eine aus dem Cholesterindepot des Körpers stammende und teilt nicht die Ansicht Chauffards, welcher den verminderten Cholesteringehalt der Nebenniere bei Hungercholesterinämie als Beweis der Cholesterinbildung in der Nebenniere anführen will. Wir glauben indessen, mit Leopold auf Untersuchungen Chalatows gestützt, annehmen zu drüfen, daß der verminderte Cholesteringeahlt der Nebenniere davon herrühre,, daß das Cholesterin und die entsprechenden Lipoide als anisotrope Substanzen zu ihrer Ablagerung in den Zellen eine isotrope Basis brauchen, nämlich die Neutralfette. Da nun die Neutralfette bei Hunger abgehen, so ist es wohl mögclich, daß die Lipoide sich nicht in den Zellen ablagern, da sie kein Lösungsmittel finden.

Wie schon oben erwähnt, sind die Schwankungen des Blutcholesterins bei Infektionen von einer großen Zahl von Autoren nicht unbeachtet geblieben. Dieses Verhalten des Cholesterins gerade bei Infektionen legt den Gedanken nahe, daß das Cholesterin als ein Körper mit besonderen biologischen Eigenschaften zu betrachten ist (Bacmeister und Henes,[27] Leupold und Seisser[28] u. a.). Leupold und Bogendörfer[29] sind sogar der Auffassung, daß das Bestreben des Organismus, der Infektion Herr zu werden, von dem vorhandenen Verhältnis Toxin/Cholesterin abhängig ist. Leupold hat außer Diphtherietoxin den Tieren auch Thyreoidin zugeführt und konstatiert in beiden Fällen ein Sinken des Cholesterinwertes im Blute.

Ransom[30] untersuchte zuerst das Verhalten des Cholesterins gegenüber Saponin und fand, daß eine Bindung zwischen diesen beiden Körpern erfolge, was übrigens genau wie die antitoxische Wirkung, welche von Abderhalden und Le Count[31] bestätigt wurde, auf die Hydroxylgruppe des Cholesterins zurückzuführen ist. Diese Saponinhämolyse erfolgte nur dann, wenn das ganze Serumcholesterin verbraucht wurde, dagegen nicht, wenn eine

27. Henes u. Bacmeister, Dtsch. med. Woch. Nr. 12, 1913.

28. Leupold, Verhandlungen der Dtsch. Pathol. Gesellschaft 19. Tagung. Göttingen 1921; Leupold und Seisser, Arch. f. Gynäk. Bd. 119, 1923.

29. Leupold u. Bogendörfer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 140, 1922.

30. Ransom, Dtsch. Med. Woch. S. 194, 1901.

31. Abderhalden u. Le Count, Zeitschr. f. experim. Path. u. Therap 119, 1906.

überschüssige Cholesterinmenge im Blutserum vorhanden war. Bei Tieren, die über einen hohen Cholesteringehalt verfügen, erfolgte die Saponinhämolyse schwerer als bei denjenigen mit einer niederen. Ebenso verhält sich beim Menschen nach May die Saponinhämolyse im Verlauf verschiedener Krankheiten. Diese Hemmung der Saponinhämolyse sowie sämtliche Wirkungen des Cholesterins sind nicht nur vom Cholesterin selbst abhängig, sondern, wie eine Reihe biologischer Phänomene wahrscheinlich macht, von dem Verhältnis Cholesterin/Lecithin May.[32]

Das Verhältnis Cholesterin: Lecithin ist für eine Reihe von Vorgängen maßgebend, so z. B. im speziellen konnte Stuber[33] nachweisen, daß die Phagozytose durch Cholesterin gehemmt und durch Lecithin aktiviert wird; diese Hemmung erfolgt bei den Estern des Cholesterins nicht, bei denen ja die aktive OH-Gruppe des Cholesterins besetzt ist. Pascucci[34] fand an künstlichen Membranen die Permeabilität für Gifte erhöht, wenn das Cholestetin im Verhältnis zum Lecithin abnimmt. Ebenso hängt die Ionenpermeabilität, die elektrische Isolation, der Wassergehalt der Gewebe von diesem Verhältnis ab (Brinkmann und van Dam[35]).

Sämtliche Erscheinungen, die von den genannten Quotienten abhängen, lassen deutlich erkennen, daß er wie so viele andere Korrelationen des Stoffwechsels einer höheren Regulation unterworfen ist. Wacker und Hueck,[36] Landau,[37] Chvosteck[38] sprechen über nähere Beziehungen mit dem Sympathicus; Dressel und Sternheimer[39] formulierten durch ihre experimentellen Arbeiten diese Beziehungen strenger und führten sie auf das vegetative Nervensystem zurück.

Es ist wohl durch die Untersuchungen von Kraus und Zondeck[40] gezeigt worden, daß die Konzentrationsänderung zwischen Kalium-, Natrium- und Kalzium-Ionen zur Aenderung des Erregungszustandes des vegetativen Nervensystems führt; und zwar

---

32. May, Ann. d. méd., Bd. I, 1914.
33. Stuber, Biochem. Ztschr. Bd. 53, 1913.
34. Pascucci, Hofmeisters Beitr. VI, 543 und 552.
35. Brinkmann und van Dam, Biochem. Ztschr. 108, 1920.
36. Wacker und Hueck, Münch. med. Woch., Bd. 60, Nr. 38, 1913.
37. Landau, Dtsch. med. Woch., Nr. 12, 1913.
38. Chvosteck, Ztschr. f. klin. Med., Bd. 73, S. 479, 1911.
39. Dresel und Sternheimer, Klin. Wochschr. Nr. 17, 1925.
40. Kraus u. Zondeck, Deutsche med. Wochschr. Nr. 50, 1921.

entspricht der Effekt des Kaliums einer Vagus-, der des Kalziums einer Sympathicusreizung. Zondeck[41] hat in seinen Untersuchungen an vegetativ innervierten Organen (Darm etc.) diese entgegengesetzte Wirkung zwischen Kalium und Kalzium nachweisen können.

Auf Grund dieser Untersuchungen hat Billigheimer[42] versucht, das Verhalten des Kalziumspiegels im Blute bei Einverleibung vegetativer Gifte zu studieren. Durch Adrenalin und Atropin trat eine Verminderung des Kalziums ein, dagegen nach Pilocarpin erfolgte eine Tendenz zur Erhöhung des Kalziumwertes im Serum. Er nimmt an, daß die durch Adrenalin gesetzte Reizung des Sympathicus eine Wanderung der Ca-Ionen in die Zellen oder an deren Oberfläche bewirkt, indem dabei das Serum im Kalzium ärmer wird. Die durch das Parasympathicusreizmittel Pilocarpin erfolgende Tendenz zur Erhöhung des Kalziums im Blutserum beruht auf der Abwanderung des Kalziums von den Zellen zum Serum, denn der Parasympathicusreiz entspricht einer schwachen Sympathicuslähmung. Die durch Atropin resultierende Vermehrung des Kalziums im Serum ist danach klar, denn eine Parasympathicuslähmung entspricht einer schwachen Sympathicusreizung. Die hier von Billigheimer angegebene Deutung seiner Versuche fußt auf dem biologischen Gesetz der Hemmung des Antagonistentonus, durch den Tonus der Agonisten und umgekehrt.

Durch die Untersuchungen von Dresel und Katz,[43] deren Resultate aber sich von den oben erwähnten abweichend verhalten, müssen wir mit genannten Autoren einen anderen Ionenregulationsmechanismus annehmen. Die beiden Autoren untersuchten das Verhalten des Kaliumspiegels im Blute nach Einverleibung von Adrenalin, Atropin und Cholin und fanden bei allen drei Pharmaka eine Verminderung des Kaliums. Diesen scheinbaren Widerspruch, die gleichsinnige Verminderung des Kaliums im Blute nach parasympathischen und sympathischen Giften, deutet Dresel nach dem von Cherrington zuerst interpretierten Vorgang der successiven Induktion, wonach nicht auf die Regung eines Systems eine Tonusverminderung im anderen folgt, sondern eine Mitregung, sei sie auch schwächer.

41. Zondeck, ebenda.
42. Billigheimer, Klin. Wochschr. Nr. 6, 1922.
43. Dresel u. Katz, Klin. Wochenschr. Nr. 32, 1922.

Wenn z. B. der Sympathicus mit Adrenalin gereizt wird, so erfolgt eine Abwanderung der Kalziumionen in den Zellen und eine daraus resultierende Ionengleichgewichtsstörung. Diese Ionengleichgewichtsstörung wird nun sekundär durch das vegetative Nervensystem ausgeglichen, indem durch den entsprechenden zentralen parasympathischen Impuls die Na- und K-Ionen auch aus dem Serum in die Zellen wandern. Daraus erklärt sich die in den Versuchen von Dresel und Katz immer wieder eintretende Verminderung des Kaliums nach Cholin, Adrenalin und Atropin. Es ist wahrscheinlich, daß für diesen oben beschriebenen Ionenausgleich die zentralregulatorischen Impulse nicht einmal notwendig sind. Schon die Peripherie allein hat abgetrennt vom Nervensystem ebenfalls gewisse regulatorische Fähigkeiten. So beobachteten Dresel und Wollheim,[44] daß der Kalzium- und Kaliumgehalt einer Tyrodelösung, in welcher überlebendes Gewebe sich befindet (Meerschweinchendarm), nach Adrenalinzusatz, abnimmt. Das Ca oder K wandert dabei von der Flüssigkeit in die Gewebe, was durch Analyse nach Veraschung des Gewebes bestätigt worden ist.

Es ist früher erwähnt worden, daß Dresel und Sternheimer auch solche regulatorischen Beziehungen zwischen Zellipoiden und vegetativem Nervensystem nicht unberechtigt vermuteten. An einem Gemisch von Cholesterin und Lezithin in Ringerlösung konnte eine antagonistische Wirkung von K- und Ca-, H- und OH-Ionen, sowie Cholin und Adrenalin auf die Oberflächenspannung demonstiert werden. Ferner ergab die Verstärkung der Adrenalinwirkung durch vorherigen Cu-Zusatz, die Verstärkung der Cholinwirkung durch vorherigen Kalium-Zusatz zum Gemisch, bemerkenswerte Parallelen zum Verhalten des vegetativen Systems. Am Straubschen Froschherzpräparat wurde festgestellt, daß Lezithin einen Herzstillstand in Diastole und Cholesterin eine starke Systole erzeugt, also wirkt Lezithin gleich wie der Vagus oder Kalium, während Cholesterin einer Reizung des Sympathicus (= Ca) entspricht.

Es lag danach nahe, die Veränderungen der Blutlipoide nach Einverleibung vegetativer Pharmaka zu untersuchen, insbesondere ob sich eine dem Verhalten des Ca parallele Aenderung des Cholesterins im Blute nachweisen läßt.

---

44. Dresel und Wollheim, Pflügers Arch. Bd. 205, 1924.

Uns wurde die Aufgabe gestellt, das Verhalten des Blutcholesterins nach Adrenalin- und Atropininjektionen zu bestimmen.

Wir gingen so vor, daß wir frühmorgens im nüchternen Zustande des Patienten vor und nach der Injektion Blutproben (ca. 10 ccm) entnahmen. Wir injizierten entweder Adrenalin in Menge von 1 ccm (Suprarenin Höchst 1:1000) oder 1 mg Atropin. sulf. in 0,1% Lösung. Kurze Zeit nach jeder Blutentnahme zentrifugierten wir das Blut ungefähr 30 Minuten. Im klaren Serum bestimmten wir dann die Cholesterinmenge nach Bloor.[45] Die Methode sei hier kurz genannt: 3 ccm des Serums werden in 75 ccm eines Alkoholäthergemisches (3 Teile Alkohol + 1 Teil Aether) tropfenweise und unter stetem Umrühren zugesetzt. Die Eiweißkörper des Serums werden dadurch ausgefällt. Das Gemisch wird im Wasserbade bis zum Kochen erhitzt, dann zur Abkühlung stehen gelassen und in einen Meßkolben auf 100 ccm mit dem Alkoholäthergemisch ausgefüllt. Es wird filtriert. 10 ccm des Filtrates werden in einem Schälchen verdampft. Der alkoholische Rückstand wird fünfmal mit 1 ccm Chloroform extrahiert und der Chloroformextrakt jedesmal in einem 10 ccm fassenden Meßzylinder mit je 2 ccm Essigsäureanhydrid und 0,1 konz. Schwefelsäure versetzt. Es entsteht sofort eine grünliche Färbung, deren Intensität von der Cholesterinmenge abhängt. Die Lösung wird 15 Minuten im Dunkeln stehen gelassen und im Photochromometer von Dubosq mit einer 0,1 $^0/_{00}$ Chloroform-Cholesterinstammlösung verglichen. Zur Kontrolle wurde jede Bestimmung wiederholt und aus beiden Bestimmungen das Mittel gezogen.

Alter	Diagnose	Cholest. vor Adr.	Cholest. nach Adrenalin in mg %			
		in mmg %	10′	20′	30′	75′
32	Aneurysma	0,249	0,231	0,231	—	—
28	Diabetes mell.	0,239	0,237	0,235	—	—
26	Ulcusbeschwerden	0,218	0,204	0,179	—	—
37	Ulcus ventriculi	0,215	0,202	0,173	—	—
36	Ischias	0,263	—	—	0,241	0,250(?)
38	Veronalvergiftung	0,217	—	—	0,208	0,199
55	Hysterie	0,198	—	—	0,196	0,191

45. Bloor, Journ. of biol. chem. 24. 1916.

Alter	Diagnose	Cholest. vor Atr. in mg%	Cholest. 20 Min. nach Atr. in mg%
32	Aneurysma	0,231	0,213
34	Ulcus ventriculi	0,215	0,202
28	Diabetes mellitus	0,213	0,197
41	Polyarthritis	0,252	0,211

Aus den oben beigefügten Tabellen ist zu ersehen, daß nach Adrenalin und Atropin eine Verminderung des Blutcholesterins erfolgt. Diese Verminderung besteht noch nach 75 Minuten. Ob ein weiteres Absinken des Cholesterinwertes nach einem längeren Zeitraum erfolgte, haben wir leider nicht bestimmen können, da wir unseren Patienten nicht die mehrmalige intravenöse Blutentnahme zumuten konnten.

Vergleichen wir unsere Resultate mit denen von Billigheimer, Dresel und Wollheim, so ergibt sich eine bemerkenswerte Parallele zwischen dem Verhalten des Blutcholesterins und des Ca nach Einverleibung vegetativer Pharmaka.

Mahnert[46] fand bei Schwangeren nach Adrenalin eine Hypercholesterinämie, ausgenommen 2 Fälle von Hypoplasie der Thyreoidea. Er führt diese Hypercholesterinämie auf eine durch die Adrenalinreizung bewirkte Ausschüttung des Cholesterins in das Blut zurück. Die entgegengesetzten Resultate Mahnerts kann man mit den unsrigen prinzipiell nicht vergleichen, da er seine Versuche an Schwangeren anstellte, deren vegetatives Nervensystem sich nicht gleich dem normalen verhält. Außerdem bestimmt er die Lipoide in der abklingenden Phase (Angabe der Zeit fehlt vollkommen) der Adrenalinwirkung, in welcher vielleicht wieder eine kompensatorische Erhöhung der Lipoide im Blute nachgewiesen war.

Zusammenfassung.

Nach Einspritzung von Adrenalin und Atropin erfolgt eine Verminderung des Ca und K im Blutserum. Nach Einspritzung derselben Pharmaka erfolgt ein Absinken des Cholesterins. Das Cholesterin wandert dabei wie Ca und K von dem Blute in die Gewebe.

Zum Schluß gedenke ich dankend Herrn Privatdozent Dr. Dresel für die mir durch Rat und Tat angediehene Hilfe.

---

46. Mahnert, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 42, S. 442, 1924.

Lebenslauf.

Ich bin den 3. Dezember 1901 in Athen geboren. Ich besuchte das Griechische Gymnasium und erhielt mein Maturitätszeugnis im September 1919. Ich wurde sofort als ordentlicher Studierender der dortigen Universität aufgenommen und studierte in der medizinischen Fakultät bis September 1920, wonach ich nach Paris reiste, mich eben daselbst immatrikulieren ließ und bis Sommersemester 1923 dort studierte. Im Sommersemester 1923 kam ich nach Berlin und beendete hier meine Studien, indem ich auf Grund meiner Arbeit „Ueber Cholesterinstoffwechsel und seine Beziehungen zum vegetativen Nervensystem“ promovierte.